INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°80

BUSCA REFERENTE AOS DIAS 25, 26 E 27 DE JULHO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referentes ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 13 ARTIGOS E 8 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

LEFLUNOMIDA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ CHINA

Considerando descobertas recentes de que os inibidores da diidroorotato desidrogenase (DHODH) possuem um amplo espectro antiviral (*in vitro*), os pesquisadores avaliaram os efeitos do Leflunomida, um inibidor de DHODH utilizado como imunorregulador, sobre o tratamento de um pequeno grupo de pacientes com COVID-19. Este estudo trata-se de um ensaio clínico aberto, com número limitado de pacientes, conduzido no hospital de Universidade de Wuhan, China. Critérios de inclusão e exclusão foram adotados, e o seguinte desfecho clínico foi definido: o desfecho primário foi o tempo entre o início da leflunomida e a melhora clínica, atendendo aos critérios de alta, de acordo com protocolo estabelecido pela National Health Commission of China. Um total de 10 pacientes foram elegíveis para o estudo, sendo estes randomizados entre os grupos de tratamento e controle. Ambos os grupos recebem tratamento padrão de suporte com Arbidol, cápsula de Lianhua Qingwen (um medicamento de fitoterapia da medicina tradicional chinesa), Isoglicirrizinato de magnésio e cefoperazona. O Grupo de tratamento (5 pacientes) recebeu Leflunomida 50 mg, VO, 12/12 h, por 3 dias, e 20 mg/dia por mais 7 dias e o grupo controle (5 pacientes) recebeu somente o tratamento padrão, sem placebo. Os resultados desse ensaio clínico demonstraram que não houve diferença significativa entre os grupos quanto à contagem de células brancas no sangue (Linfócitos, neutrófilos, plaquetas). Entretanto, houve redução significativa nas concentrações de Proteína C-Reativa no grupo de tratamento com Leflunomida (de 37,4 para 5 mg/L),quando comparado com o grupo controle (de 5 para 5 mg/L, sem alterações) (p = 0,047). Não foram observadas diferenças significativas de temperatura corporal entre os grupos. O tempo de disseminação viral foi significativamente reduzido no grupo de tratamento com Leflunomida em comparação com o grupo controle com p = 0,046. Além disto, no grupo tratado com Leflunomida, observou-se um aumento das transaminases hepáticas ALT (p = 0,049) e AST (p = 0,176). Cabe informar que outros efeitos adversos não foram observados. Concluindo, os autores relatam que o limitado tamanho amostral e o desenho do estudo sem placebo são fatores muito limitantes, devido às dificuldades no recrutamento de pacientes na China.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a Ferramenta da Colaboração Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados, o estudo apresenta risco de viés moderado a alto. 1. Geração da sequência aleatória: foi gerada por regra baseada em resultados de exames e testes prévios (alto risco de viés). 2. Ocultação de alocação: foi utilizado um processo aberto de randomização (alto risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: não há informações suficientes para julgar se realmente o cegamento foi efetivo para profissionais e participantes (risco de viés incerto); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: não está claro se os avaliadores foram cegos para os desfechos (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés); 6. Relato de desfecho seletivo: os desfechos primários não foram reportados (alto risco de viés); 7. Outras fontes de viés: alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés).

DOSAGEM DE VITAMINA D PLASMÁTICA

COORTE RETROSPECTIVA \ ISRAEL

O estudo teve como objetivo avaliar associações da concentração plasmática de 25 (OH) D com a probabilidade de infecção e hospitalização por coronavírus (COVID-19). A população do estudo incluiu os 14.000 membros dos Serviços de Saúde Leumit que foram testados para COVID-19 de 1º de fevereiro a 30 de abril de 2020 e que dosaram as concentrações plasmáticas de 25 (OH) D ao menos uma vez. Os valores de 25 (OH) D no plasma subótimo ou baixo foram definidos como abaixo de 30 ng/mL. Foram excluídos 6.215 indivíduos sem dados sobre as concentrações plasmáticas de 25 (OH) D. Dos 7.807 indivíduos avaliados, 782 (10,1%) eram COVID-19 positivos e 7.025 (89,9%) COVID-19 negativos. O valor médio de vitamina D no plasma foi significativamente menor entre aqueles que testaram positivo comparados ao negativo para COVID-19 [19,00 ng/mL (intervalo de confiança de 95% [IC] 18,41–19,59) *vs.* 20,55 (IC 95% 20,32–20,78), $p < 0,001$]. A análise univariada demonstrou associação entre baixa concentração plasmática de 25 (OH) D e maior probabilidade de infecção por COVID-19 [*odds ratio* (OR) bruta de 1,58 (IC 95% 1,24–2,01, $p <0,001$)] e de hospitalização por infecção por SARSCoV-2 [OR bruto de 2,09 (IC 95% 1,01–4,30, $p <0,05$)]. Nas análises multivariadas que controlaram as variáveis demográficas e os distúrbios psiquiátricos e somáticos, o OR ajustado da infecção por COVID-19 [1,45 (IC 95% 1,08–1,95, $p < 0,001$)] e de internação pela doença [1,95 (IC 95% 0,98–4,845, $p = 0,061$)] foram preservados. Nas análises multivariadas, idade superior a 50 anos, sexo masculino e nível socioeconômico baixo a médio também foram associados ao maior risco de infecção por COVID-19; a idade acima de 50 anos associou-se também à maior probabilidade de hospitalização por COVID-19. Os autores concluem que baixa concentração de vitamina D no plasma pode ser um fator de risco potencial para a infecção por SARS-CoV-2, particularmente para os casos com altos riscos de hospitalização, independentemente das características demográficas e das condições médicas.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Checklist for Cohort Studies*, o estudo contemplou 10 dos 11 critérios de avaliação. O estudo é cientificamente relevante por incluir um número grande de participantes, com coleta de dados em mundo real e de base populacional. Além de prover informações sobre um possível fator de intervenção para tratamento da COVID-19, a análise de várias variáveis que podem afetar o risco de infecção pelo SARSCoV-2, independentemente dos valores plasmáticos de 25 (OH) D, também é contemplada. No entanto, o estudo possui grandes limitações metodológicas por ter sido feito com dados coletados de forma retrospectiva a partir de um banco de dados. Outras variáveis como sintomas clínicos decorrentes da infecção e da hospitalização por infecção pelo COVID-19, (por exemplo, ventilação mecânica) devem ser avaliadas posteriormente. Além disso, há um possível viés na apresentação dos resultados, uma vez que a seleção dos participantes do estudo foi baseada na testagem de vitamina D plasmática e não em testes aplicados em toda a população do estudo.

ANAKINRA

COORTE RETROSPECTIVA \ *FRANÇA*

A hipótese dos autores era que o anakinra seria uma opção terapêutica em pacientes em estágio 2b grave e 3 na COVID-19. A pneumonia por COVID-19 foi diagnosticada em pacientes com PCR positivo para SARS-CoV-2, sintomas respiratórios e pneumonia na tomografia computadorizada (TC). Entre o 5º e o 13º dia do diagnóstico, os pacientes que apresentaram necessidade de oxigenoterapia foram classificados nos estágios 2b ou 3. Um grupo controle foi selecionado entre os 30 pacientes atendidos em Avignon e Toulon. O grupo de tratamento usou antibióticos e hidroxicloroquina, e dois pacientes do controle receberam ritonavir/lopinavir. Anakinra foi infundido por via intravenosa em dose diária de 300 mg por 5 dias, depois 200 mg por 2 dias e 100 mg por 1 dia. O acompanhamento dos pacientes foi registrado após 20 dias. Doze pacientes receberam anakinra e 10 estavam no grupo controle. Os grupos foram comparáveis em termos de idade, sexo, comorbidades e gravidade da doença. Setenta e dois por cento dos pacientes nos grupos estavam febris, com concentrações elevadas de PCR e ferritina. A TC do pulmão mostrou pneumonia moderada a grave. Entre os 10 pacientes do grupo controle, 4 necessitaram de VMI, 2, de oxigênio nasal de alto fluxo (HFNO) e 4, de fluxo nasal de oxigênio > 10 L/min. Ademais, um paciente morreu, um paciente estava intubado após o dia 20 e os outros deixaram a UTI, com média de 9,5 dias. Entre os 12 pacientes que receberam anakinra, 2 necessitaram de VMI, 6 necessitaram de HFNO ou pressão positiva contínua nas vias aéreas na UTI e 4 necessitaram de fluxo nasal de oxigênio > 10 L/min nas enfermarias. Todos tratados com anakinra sobreviveram e tiveram alta da UTI, com média de 5 dias. Observou-se melhora clínica no dia 5 ($p < 0,01$) e no número de dias com menor fluxo de oxigênio no dia 20 ($p < 0,05$) nos pacientes que receberam anakinra. Com o anakinra, a redução da febre foi em 48 horas ($p < 0,05$), enquanto a febre persistiu em alguns pacientes controle em uso de paracetamol. Os autores concluem que o anakinra resultou em uma rápida queda da febre e da PCR, reduziu a necessidade de oxigênio e levou a menos dias na UTI sem VMI. O uso de anakinra pode ser uma decisão clínica importante quando as condições respiratórias começam a se deteriorar no contexto de aumento da inflamação sistêmica.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Não está claro, no relatório, se os pacientes não tinham os desfechos de interesse, nem se houveram estratégias para lidar com perdas de seguimento. Ademais, são limitações do estudo seu delineamento retrospectivo e o baixo número de pacientes.

AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

COORTE PROSPECTIVA \ *FRANÇA*

O objetivo do estudo foi descrever o uso de agentes bloqueadores neuromusculares (NMBA) e analisar sua associação com o resultado do dia 28, em um estudo prospectivo observacional multicêntrico (21 UTIs da Bélgica e da França). Foram incluídos pacientes consecutivos com COVID-19

e síndrome respiratória aguda grave (SDRA) moderada a grave entre 10 de março e 15 de abril. As principais indicações para paralisia foram posicionamento prona e hipoxemia. O desfecho primário foi a respiração sem assistência no dia 28. Quatrocentos e sete pacientes com 28 dias de acompanhamento foram incluídos. Entre 342 pacientes (84%) que receberam NMBA (duração média: 5 [IQR 2–10] dias), 241 receberam por mais de 2 dias. Estes últimos apresentaram maior taxa de posição prona e foram mais frequentes em UTIs. Após a correspondência do escore de propensão de 206 pacientes, a taxa e o tempo para respirar sem assistência no dia 28 não diferiram significativamente entre os grupos. Esse também foi o caso no subgrupo de pacientes mais hipoxêmicos (*n* = 76) e naqueles com menor complacência (< 37 mL/cmH2O). A ventilação mecânica tendia a ser mais longa em sobreviventes com administração prolongada de NMBA. Neste estudo multicêntrico, o NMBA foi utilizado por um período maior do que o recomendado. O uso maciço de NMBA no contexto de escassez durante a crise da COVID-19 pode ser questionável. Após o ajuste para fatores de confusão, não se observou diferença na proporção da taxa de extubação. De acordo com a gravidade, o tempo para extubação no dia 28 foi semelhante entre os pacientes com curso curto ou longo de NMBA. Os autores concluem que observaram um uso prolongado de NMBA na SDRA derivada de COVID-19. Após o ajuste, um curso prolongado de NMBA não foi associado a uma menor taxa de extubação no dia 28.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Apesar de utilizar o escore de propensão para pareamento de comparações, vieses de confusão e indicação podem existir apesar do ajuste, o que diminui o poder do estudo. Não se coletou o motivo de usar os NMBA continuamente, que pode ter sido a pior evolução. Ademais, não se coletou fatores como o uso de sedação leve, a ocorrência de fraqueza adquirida na UTI e a paresia do diafragma. Ademais, não está claro no artigo se houve perda de seguimento e estratégias para lidar com dados faltantes.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE PROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nessa coorte prospectiva, os autores acompanharam 47 pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19, sendo 15 pacientes ventilados mecanicamente e 32 não. Todos os pacientes receberam de 200 a 500 mL de plasma convalescente. No grupo ventilado mecanicamente, 67% eram do sexo masculino e apresentavam idade mediana de 53 (IQR 45–58) anos. Nesse grupo, as comorbidades mais frequentes foram diabetes (47%), hipertensão (40%) e obesidade (40%). Já no grupo não ventilado mecanicamente, 62,5% dos pacientes eram homens e a idade mediana foi de 59 (IQR 47–69) anos. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão (47%), obesidade (44%) e diabetes (28%). A análise para pacientes não ventilados mecanicamente mostrou uma taxa de intubação de 15,6% (IC 95%: 5,3%–32,8%) e uma taxa alta no dia 30 de 87,1% (IC 95%: 71%–96,5%). A taxa de negativação por RT-PCR de *swab* nasofaríngeo nos dias 10 e 30 de tratamento, foi de 42,9% (IC 95%: 24%–63%) e 78% (IC 95%: 56%–93%), respectivamente. Os pacientes ventilados mecanicamente tiveram uma mortalidade no dia 30 de 46,7% (IC 95%: 21,3%–73,4%), com negativação por RT-PCR *swab* nasofaríngeo nos dias

10 e 30 de 85,7% (IC 95%: 42–100%) e 100% (IC 95%: 63–100%). Sete pacientes (15%) não tinham imunidade pré-infusão e todos apresentavam títulos de anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-2 três dias após a infusão. Verificou-se que todos os pacientes avaliados com 30 e com 60 dias, após o tratamento, tinham anticorpos neutralizantes. O único evento adverso detectado no estudo foi uma erupção cutânea leve em um paciente. Os autores concluíram que a infusão do plasma convalescente é segura, efetivamente transfere a imunidade antiviral, leva a uma alta incidência de depuração viral, e não impede o desenvolvimento de imunidade endógena.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. Nesse estudo não houve grupo controle, principal limitação do estudo, além disso, fatores de confusão não foram identificados. O tamanho amostral é outra limitação importante. Por fim, vale ressaltar que esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

ANTIBIÓTICOS, CORTICOSTEROIDES, ANTIVIRAIS, INOTRÓPICOS, ANTIFÚNGICOS, INIBIDORES DE INTERLEUCINA E PLASMA CONVALESCENTE

COORTE PROSPECTIVA \ *REINO UNIDO E AUSTRÁLIA*

Nesta coorte prospectiva, o Consórcio Internacional de Infecções Respiratórias Agudas Graves e Emergentes (ISARIC) apresenta dados de 67.130 pacientes de 488 hospitais distribuídos por 37 países. Do total de pacientes, 42.656 casos apresentavam os critérios de inclusão para o estudo (acompanhamento com mais de 14 dias e diagnóstico de COVID-19). Homens correspondem a 57% dos pacientes e a idade média foi de 72 anos. O número médio observado de dias desde o início dos sintomas até a internação foi de 14,6 (desvio padrão (DP) de 8,1) dias. A duração média observada para o número de dias desde a internação até o desfecho (morte ou alta) foi de 11,5 (DP de 12,1) dias. Até o momento, 22.949 pacientes se recuperaram, 11.659 morreram, 4.411 ainda estão em acompanhamento e 3.637 não tinham dados disponíveis. Antibióticos foram recebidos por 83% dos pacientes e 9,1% receberam antivirais. Oxigenação suplementar ocorreu em 67,2% dos pacientes, destes, 23,4% receberam ventilação mecânica não invasiva (VMNI) e 14,8% ventilação mecânica invasiva (VMI). Dos pacientes admitidos na UTI, 92,5% receberam antibióticos e 50% antivirais. Desses pacientes, 92,2% receberam algum grau de suplementação de oxigênio, dos quais 52,9% recebeu VMNI e 59,1% VMI. A duração média da admissão ao recebimento da VNI foi de 4,2 (DP de 8,8) dias. O Formulário de Registro de Casos de COVID-19 do ISARIC permite a coleta de dados clínicos padronizados para informar a gerência do paciente e a resposta à saúde pública. Esses formulários permitem coletar dados sobre casos suspeitos ou confirmados de COVID-19. Além disso, está disponível em vários idiomas e agora está em uso em dezenas de países e consórcios de pesquisa, que estão contribuindo com dados para esses relatórios.[6]

DISQUE SAÚDE 136

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos. Esse estudo diz respeito a uma grande coorte do ISARIC, no qual esse relatório apresenta, quase de forma descritiva, os dados de 42.656 pacientes. Assim, não houve grupo controle, identificação de fatores de confusão, estratégias para lidar com perdas de pacientes e garantia de que os desfechos tenham sido medidos de maneira confiável. Esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

TOCILIZUMABE

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ESPANHA*

Neste estudo observacional retrospectivo, os autores descreveram as características clínicas e preditores dos principais desfechos de pacientes tratados com tocilizumabe (TCZ) para pneumonia grave por COVID-19. O TCZ é um inibidor de IL-6 e tem sido utilizado na Espanha como uma das terapias farmacológicas para o tratamento da COVID-19. Foram analisados os dados dos prontuários eletrônicos de 306 pacientes admitidos no centro hospitalar, entre os dias 12 de março a 2 de maio de 2020. Destes, 81 pacientes (26.7%) foram tratados com TCZ de acordo com o protocolo local. A população de estudo foi categorizada em dois grupos: um de pacientes que necessitaram de intubação em UTI e outro de pacientes que apresentaram esforço terapêutico limitado (LTE). Entretanto, somente o primeiro grupo, com 236 pacientes, foi incluído no estudo. Além disso, os pacientes foram tratados com os seguintes medicamentos: hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, azitromicina. O tratamento com TCZ incluiu uma dose inicial de 600 mg, seguidos de uma segunda ou terceira dose de 400 mg para aqueles pacientes cuja doença fora persistente ou progressiva. Do total de 236 pacientes selecionados, 77 (32,6%) foram tratados com TCZ, e possuíam uma idade média de 62 anos. Os resultados mostraram também uma taxa de mortalidade de 12,9% no grupo tratado com TCZ, sendo esta menor que a encontrada em estudos anteriores. Além disso, os autores consideram essa taxa de mortalidade relativamente baixa, considerando que os pacientes tratados com TCZ apresentavam quadro severo de pneumonia. Cerca de 58% dos pacientes tratados com TCZ apresentaram melhora clínica nas primeiras 24-72 horas após a administração do medicamento. Em relação à segurança, nenhum evento grave relacionado à terapia com TCZ foi relatado. Concluindo, os autores relatam que o uso do TCZ pode ser associado a uma baixa taxa de mortalidade e de comorbidade, e redução do tempo de internação dos pacientes, os quais foram relacionados à resposta rápida ao tratamento com TCZ.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar dos autores classificarem o estudo como uma coorte, na avaliação da qualidade metodológica, constata-se que o mesmo trata-se de um estudo observacional descritivo. De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 7/8 critérios foram contemplados. Algumas fragilidades foram encontradas no estudo: o grupo tratado com TCZ apresentou características diferentes do grupo não tratado, pois o protocolo local estabelece que o TCZ deve ser utilizado em pacientes clinicamente mais graves. Além disto, fatores de confundimento foram identificados, como por exemplo o melhor prognóstico em pacientes não tratados, mas nenhuma estratégia foi adotada para lidar com esses fatores.

HIDROXICLOROQUINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste estudo observacional descritivo retrospectivo, os autores descrevem a segurança, tolerabilidade e desfechos clínicos relacionados ao uso de hidroxicloroquina (HCQ) para tratamento da COVID-19. Foram avaliados incidentes anormais de grau 3 ou 4 e anormalidades nos exames hepáticos, arritmias ventriculares, vômitos e diarreia dentro de 10 dias após o início da HCQ e a proporção de pacientes que completaram o tratamento com HCQ. Além disso, os autores descrevem alterações nos escores de hipóxia (entre o início e o dia 10 após o início do HCQ) e a mortalidade hospitalar. Assim, 153 pacientes foram analisados no que tange à segurança e tolerabilidade e 141 para efetividade do tratamento. Os autores reportam que nenhum dos 153 pacientes hospitalizados com COVID-19 que receberam HCQ desenvolveram taquiarritmia ventricular sustentada. Ocorreram anormalidades no hemograma e nas provas hepáticas em < 15% dos pacientes, e vômitos ou diarreia foram incidentes raros. Oitenta e nove por cento dos pacientes completaram o curso de HCQ e três interromperam a terapia por causa do prolongamento do intervalo QT. Cinquenta e dois por cento dos pacientes apresentaram melhora nos escores de hipóxia 10 dias após o início da HCQ. Trinta e um por cento dos pacientes, que estavam recebendo ventilação mecânica no momento do início da HCQ, morreram durante a hospitalização, em comparação com 18% dos pacientes que estavam recebendo oxigênio suplementar, mas sem necessidade de ventilação mecânica, e 8% dos pacientes que não estavam precisando de oxigênio suplementar. Na análise multivariada, apenas a idade de 65 anos (*odds ratio* ajustada [aOR] 0,43; IC 95% 0,20–0,90; p = 0,024) foi associada à falta de melhora da hipóxia. A administração concomitante de azitromicina não foi associada a melhores resultados. Os autores concluem que a HCQ parece ser razoavelmente segura e tolerável na maioria dos pacientes hospitalizados com COVID-19. No entanto, quase metade dos pacientes não melhorou com este tratamento, destacando a necessidade de avaliar a HCQ e terapias alternativas em estudos randomizados.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram contemplados. Além de carregar as limitações inerentes a estudos observacionais retrospectivos e, apesar de fazer algumas análises multivariadas, muitos fatores de confusão não foram considerados e, por isso, nenhuma estratégia foi utilizada para lidar com eles.

TOCILIZUMABE E HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores descrevem o caso de um homem de 36 anos atendido em pronto-socorro encontrado desacordado em casa, após evento de infarto agudo do miocárdio. O paciente estava febril e hipotenso 78/59 mm Hg. A saturação de oxigênio (SaO_2) era 78%. As investigações laboratoriais revelaram leucocitose (16.760/uL), dímero-d elevado de 48.648 ng/mL (normal < 0,50 ng/ml) e troponina-T

(TnT) sérica de 1,86 ng/L, que chegou a 44,4 ng/L (normal < 0,10 ng/L). O eletrocardiograma revelou elevação do segmento ST nas derivações antero-septais (V2–V4). O ecocardiograma transtorácico (ETT) mostrou extenso septo, ântero-anterior e apical acinesia com trombo apical do ventrículo esquerdo (VE) e fração de ejeção reduzida de 35%. Ele foi intubado por hipóxia e iniciou-se na infusão de noradrenalina para hipotensão. A radiografia de tórax e a tomografia computadorizada mostraram infiltrado pulmonar. Ele recebeu aspirina, clopidogrel, atorvastatina e infusão de heparina para um infarto do miocárdio com supra desnivelamento subagudo do segmento ST (STEMI). No dia seguinte, seu teste de *swab* nasal (RT-PCR) retornou positivo para a síndrome respiratória aguda por SARS-CoV-2. Ele foi tratado com uma dose única de tocilizumabe (80 mg) e hidroxicloroquina (400 mg) duas vezes ao dia no primeiro dia seguido de 200 mg duas vezes por dia durante os 4 dias seguintes. Após a extubação, ele revelou que estava com dor no peito subesternal há várias horas antes de perder a consciência, mas não procurou atendimento mais cedo devido ao medo de levar a COVID-19 ao hospital. Ele recusou mais exames e recebeu alta hospitalar com um plano para continuar aspirina, clopidogrel, atorvastatina, além de pós-alta de carvedilol e lisinopril. Uma semana depois, ele realizou uma angiografia eletiva do lado esquerdo, demonstrando uma oclusão de 99% da região anterior esquerda. Na artéria descendente (DAE), um *stent* farmacológico foi implantado com uma restauração adequada do fluxo sanguíneo. Foi aconselhado a seguir tratamento medicamentoso e acompanhamentos médico-cardiológicos.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Case Reports*, o artigo contemplou 6 dos 8 critérios de avaliação. Os autores chamam a atenção para o fato de que pacientes com comorbidades, como doenças cardíacas, têm reduzido a busca por serviços médicos durante a pandemia, por medo de se expor e contrair o vírus. Dessa forma, alternativas de monitoramento desses pacientes se fazem necessárias para evitar incidentes decorrentes ou não da COVID-19, como complicações cardíacas.

REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ DINAMARCA

Trata-se de um relato de caso de um paciente do sexo masculino, quinquagenário, diagnosticado há dois anos com leucemia linfocítica crônica (LLC), que experimentou um curso de 9 semanas de COVID-19 com febre alta e pneumonia viral grave. O paciente se encontrava em remissão da LLC, após ter sido tratado com seis ciclos de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe, e não apresentava nenhuma outra comorbidade. Apresentou-se à emergência com febre alta, dor muscular e perda de paladar e olfato. O exame de RT-PCR foi positivo para SARS-CoV-2, porém o paciente não apresentava desconforto respiratório e manteve isolamento domiciliar. Quatorze dias após o início da febre, o paciente foi internado com tosse seca, febre contínua e dispneia. O exame de RT-PCR permaneceu positivo para infecção por SARS-CoV-2. Uma radiografia de tórax mostrou infiltrados intersticiais bilaterais. Ele foi tratado empiricamente com piperacilina/tazobactam, porém, nos dias seguintes, sua condição clínica piorou. Necessitou de suporte de oxigênio (8 L/min) e apresentou linfopenia e

aumento das concentrações de marcadores inflamatórios. No dia 22, ainda apresentava resultado positivo para SARS-CoV-2 (por PCR) e uma radiografia de tórax mostrava progressão dos infiltrados intersticiais e novos infiltrados em consolidação. No dia 24, passou a receber tratamento com remdesivir (RDV) por 10 dias (dose inicial de 200 mg, seguidos de 100 mg/dia). Dois dias após o início do RDV, a febre diminuiu e seu estado geral melhorou. Recebeu alta no dia 35, após terminar o curso de 10 dias com RDV. Três dias após a última dose (dia 36), febre alta e dispneia ocorreram novamente, e ele foi readmitido no hospital. O exame de RT-PCR novamente foi positivo para infecção por SARS CoV-2. Outro curso de RDV foi iniciado no dia 45, por mais 10 dias. Dois dias após, o paciente estava afebril e sua condição clínica melhorou. O exame de RT-PCR, no final do tratamento (dia 54), foi negativo para SARS CoV-2 e ele recebeu alta. Contudo, no dia seguinte à interrupção do RDV, a febre voltou a ocorrer (> 40°C) e ele foi readmitido (dia 55). O exame de RT-PCR novamente foi positivo, porém o paciente não apresentava problemas respiratórios e não precisava de oxigênio suplementar. No dia 58, recebeu uma infusão de 2 x 270 ml de plasma convalescente por via intravenosa. No dia 60, ele estava sem febre e os biomarcadores de inflamação diminuíram. No dia 65, ele estava em boas condições gerais e recebeu alta do hospital. O paciente não recebeu corticosteroides durante todo curso da doença. Os autores concluem que o curso e os resultados deste caso clínico sugerem que o RDV tem um rápido início de ação e pode suprimir, mas não pode erradicar o SARS-CoV-2 em pacientes imunocomprometidos. Alertam que é necessário o desenvolvimento de tratamentos adicionais para melhorar os resultados, bem como considerar cursos de tratamento mais longos com RDV em certos subgrupos de pacientes, como nos casos de pacientes imunocomprometidos.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 05 de 08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram parcialmente descritas. Não foram informadas as posologias de todos os tratamentos recebidos, nem os possíveis efeitos adversos relacionados aos tratamentos recebidos pelo paciente.

PLASMA CONVALESCENTE

RELATO DE CASO \ *TURQUIA*

Trata-se do relato de caso de um paciente, homem de 61 anos de idade, com história de linfoma de Hodgkin de celularidade mista (MCCHL, há 4 anos), linfoma de células T periférico (há 17 meses), hipogamaglobulinemia e aspergilose pulmonar invasiva (há 5 meses), receptor de transplante autólogo de células-tronco (TACT, há 6 meses), admitido com dispneia e derrame pleural. Inicialmente, o exame de RT-PCR para infecção por SARS-CoV-2 foi negativo. Como a tomografia computadorizada (TC) revelou derrame pleural e progressão da infecção fúngica, a anfotericina B lipossômica foi administrada. Além disso, antimicrobianos de amplo espectro foram prescritos para uma possível pneumonia bacteriana. No 25º dia de internação, o paciente foi testado positivo para SARS-CoV-2, após apresentar febre prolongada e aumento da necessidade de oxigênio. A TC do tórax também apoiou o diagnóstico de pneumonia por COVID-19, que foi tratada com hidroxicloroquina e azitromicina. Após este tratamento, a necessidade de suplementação de oxigênio do paciente diminuiu e os achados de imagem foram

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

melhorados na TC de acompanhamento. Nenhuma origem aparente de infecção foi observada e as culturas bacterianas de amostras do paciente permaneceram estéreis. Contudo, 40 dias após início da infecção, o paciente apresentava febre persistente e seus exames de RT-PCR ainda eram positivos para SARS-CoV-2. Os médicos optaram por administrar ao paciente plasma convalescente (PC) de um doador recuperado da COVID-19, que atendia aos critérios de doação universal. Três dias após a transfusão de PC, a febre do paciente desapareceu, e o mesmo recebeu alta do hospital no 78º dia de internação. Uma semana depois, a febre recidivou e o teste de RT-PCR para SARS CoV-2 deram novamente positivo. O último teste de RT-PCR, realizado 74 dias após o início da COVID-19, ainda era positivo. Os autores relataram que a depuração viral deste pacientes foi bastante lenta e mesmo com a administração de PC, seus resultados permaneceram positivo, como demonstrado por RT-PCR, embora suas características clínicas tenham melhorado. Segundo os autores, esta positividade prolongada nos exames de RT-PCR, apesar da infusão de plasma convalescente, pode sugerir que os anticorpos doados possam ser ineficazes em termos de depuração viral. Alertam que as condições dos pacientes com neoplasias hematológicas ou imunossupressão (necessária após TACT) podem levar a um derramamento viral prolongado, e que um isolamento rigoroso é necessário para controlar a infecção por SARS-CoV-2 a longo prazo.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 04 de 08 critérios foram atendidos. As características demográficas do paciente foram parcialmente descritas. As condições clínicas do paciente não foram claramente descritas em uma linha do tempo. Não foram informadas as posologias dos tratamentos, nem os possíveis efeitos adversos relacionados aos medicamentos recebidos pelo paciente.

TROCA PLASMÁTICA TERAPÊUTICA

REVISÃO NARRATIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

O artigo faz uma revisão sobre o uso da troca plasmática terapêutica (TPE) para tratamento de COVID-19 em pacientes críticos com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos. De fato, o TPE foi proposta por Keith *et al.* como uma medida terapêutica potencial para pacientes com COVID-19 em estado crítico, visando os efeitos complexos da tempestade de citocinas, inflamação, disfunção endotelial e disfunção da coagulação. Os dados sugerem que a TPE pode ter um papel na estabilização clínica e recuperação de pacientes com COVID-19 em estado crítico. Um relato de caso recente descreveu uma mulher de 50 anos com COVID-19 que havia sido internada em um hospital após 8 dias de história de tosse seca intermitente, mialgia, fadiga, dor de cabeça e diminuição do apetite. Ela apresentou falha terapêutica aos uso de interferon (IFN)-α2B, lopinavir e ritonavir e ceftriaxona empírica. Com a piora do quadro necessitou de noradrenalina, imunoglobulina intravenosa empírica (IGIV) e timalina. Ela desenvolveu insuficiência respiratória hipoxêmica aguda com aumento das opacidades em vidro fosco e consolidação de alta densidade na tomografia computadorizada do pulmão. TPE foi iniciado com 6 L de plasma congelado como o único fluido de reposição. Após a terceira sessão de TPE, ela apresentou resolução dos sintomas

respiratórios e hipotensão. Após a quarta sessão, houve recuperação completa, sem nenhum evento adverso. Um estudo realizado com pacientes da UTI que receberam TPE por diversas indicações relatou que os eventos adversos mais relatados foram: pressão arterial diminuída, arritmias, parestesia, e sensação de frio com aumentos transitórios da temperatura corporal. Sintomas graves e com risco de vida, como choque, diminuição da pressão arterial com necessidade de vasopressores, arritmia persistente e hemólise apareceram em 2,16% de todos os procedimentos realizados em pacientes de UTI. Os autores concluem que, mesmo considerando os estudos relatados nesta revisão, há uma necessidade de ensaios clínicos para avaliar melhor o papel da TPE em pacientes com COVID-19 em estado crítico.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existe ferramenta para avaliação da qualidade metodológica de artigos de revisão. Em leitura crítica, observou-se que não há informação sobre os critérios utilizados para busca dos estudos incluídos. Trata-se de uma revisão narrativa que faz uma ampla abordagem sobre estudos com troca plasmática terapêutica como possibilidade de tratamento para COVID-19 grave (pacientes em UTI e em ventilação mecênica). Contudo, muitos estudos abordados são estudos secundários, com poucos pacientes. Portanto, há necessidade de estudos mais robustos como ensaios clínicos randomizados para se avaliar a real eficácia e segurança dessa terapêutica.

IMUNOSSUPRESSORES

REVISÃO NARRATIVA \ *CHINA*

Nesta revisão, os autores procuraram avaliar as evidências sobre tratamentos imunossupressores e características clínicas de pacientes transplantados renais com COVID-19, a fim de fornecer um plano de tratamento eficaz para tratar a pneumonia induzida pela infecção por SARS-CoV-2 nessa população. Para tal, realizaram uma busca em bancos de dados como Medline-PubMed, Scopus e Web of Science, entre de outubro de 2019 a julho de 2020, e selecionaram artigos que descreveram os tratamentos e as características clínicas de pacientes transplantados renais com COVID-19. Um total de 41 transplantados renais, com idade mediana de 50 anos, foi incluído neste estudo. A maioria era do sexo masculino (75,8%). Os sintomas de COVID-19 mais comuns foram febre (80,5%), tosse (63,4%) e fadiga (41,5%). O tempo entre o início dos sintomas e a admissão em hospital foi de 8,4 dias (IC 5,5- 11,3); 6 (14,6%) pacientes morreram durante a internação enquanto 35 sobreviveram. Os pacientes foram classificados em três categorias, de acordo com a gravidade da pneumonia induzida por COVID-19. Dezessete (41,5%) apresentaram a forma leve, 15 (36,6%) a forma grave e 9 (21,9%) foram considerados com COVID-19 crítica. Testes laboratoriais revelaram que a creatinina sérica de pacientes críticos foi significativamente maior do que a de pacientes leves ou graves. 68,3% receberam oxigênio; todos os pacientes receberam terapia antiviral (lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina, oseltamivir e umifenovir), 15 (36,6%) pacientes transplantados renais foram tratados adicionalmente com imunoglobulina intravenosa e interferon-α. Três regimes imunossupressores foram observados entre os 41 pacientes: 19,5%mantinham terapia imunossupressora, 36,6% suspenderam tratamento

com fármacos antimetabólitos e 43,9% foram tratados apenas com corticosteroides. Seis pacientes (14,6%) morreram (grave: 2, crítico: 4); alta creatinina com baixa contagem de linfócitos foi o maior desafio no manejo da imunossupressão desses pacientes. Os autores, em seguida, propuseram um conjunto de esquemas de ajuste de imunossupressão, baseados nos valores de creatinina sérica e na contagem de linfócitos desses pacientes, na esperança de fornecer uma base racional de ajuste farmacoterapêutico para os médicos. Alertam, no entanto, que devido ao pequeno número de casos avaliados nesta revisão, tais observações necessitam ser comprovadas por meio de ensaios clínicos. Por fim, informam que é necessário prestar muita atenção à função renal e à contagem de linfócitos em pacientes transplantados renais com COVID-19, e é preciso escolher programas de medicação apropriados de acordo com as situações específicas.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não foi usada ferramenta para avaliação da qualidade metodológica do artigos de revisão. Em leitura crítica, observou-se que não há informação sobre os critérios utilizados para categorizar a severidade da COVID-19 em pacientes transplantados renais. As sugestões de esquemas de ajuste dos tratamentos imunossupressores de pacientes transplantados renais com COVID-19, feitas pelos autores, foram baseadas em estudos secundários, com poucos pacientes e sem validação clínica. Portanto, recomenda-se cautela na interpretação de tais sugestões.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

REFERÊNCIAS

1. Hu K, Wang M, Zhao Y *et al.* **A Small-Scale Medication of Leflunomide as a Treatment of COVID-19 in an Open-Label Blank-Controlled Clinical Trial.** 2020. Virologica Sinica. https://doi.org/10.1007/s12250-020-00258-7
2. Merzon E, Tworowski D, *et al.* **Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study, 2020.** The Febs Journal, doi: 10.1111/FEBS.15495
3. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, Manet C, Carvelli J, Blasco VB, *et al.* **Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19.** Proc Natl Acad Sci [Internet]. 2020 Jul 22;202009017. Available from: http://www.pnas.org/content/early/2020/07/21/2009017117.abstract
4. Courcelle R, Gaudry S, Serck N, Blonz G, Lascarrou J-B, Grimaldi D, *et al.* **Neuromuscular blocking agents (NMBA) for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: a multicenter observational study.** Crit Care [Internet]. 2020;24(1):446. Available from: https://doi.org/10.1186/s13054-020-03164-2
5. Donato ML, Park S, Baker M, *et al.* **Clinical and laboratory evaluation of patients with SARS-CoV-2 pneumonia treated with high-titer convalescent plasma: a prospective study.** MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20156398
6. Hall M, Pritchard M, Dankwa EA, *et al.* **ISARIC Clinical Data Report 8 June 2020.** MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20155218.t
7. Moreno-Pérez O, Andres M, Leon-Ramirez JM *et al.* **Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study.** Journal of Autoimmunity. 2020. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102523
8. Satlin MJ, Goyal P, Magleby R, Maldarelli GA, Pham K, Kondo M, *et al.* **Safety, tolerability, and clinical outcomes of hydroxychloroquine for hospitalized patients with coronavirus 2019 disease.** PLoS One. 2020 Jul 23;15(7):e0236778. doi: 10.1371/journal.pone.0236778.
9. Ullah W, Sattar Y, *et al.* **As the COVID-19 pandemic drags on, where have all the STEMIs gone?** 2020, IJC Heart & Vasculature, https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100550
10. Helleberg M, Niemann C U, Moestrup K, *et al.* **Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy.** The Journal of Infectious Diseases, jiaa446, https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa446
11. Karataşa A, İnkayab A Ç, Demiroğluav H *et al.* **Prolonged viral shedding in a lymphoma patient with COVID-19 infection receiving convalescent plasma.** Transfusion and Apheresis Science, https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102871
12. Tabibi S, Tabibi T, Conic RRZ, Streiff MB. **Therapeutic Plasma Exchange: a potential management strategy for critically Ill COVID-19 patients.** 2020. Journal of Intensive Care Medicine. Disponível em: https://doi.org/10.1177/0885066620940259
13. Qianchao Hu Q, Zhong Z, Xiong Y, *et al.* **Management of immunosuppression in kidney transplant recipients with COVID-19 pneumonia: A summary of 41 confirmed cases reported worldwide.** Transplant Infectious Disease. https://doi.org/10.1111/tid.13425
14. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa** – Edição Especial Coronavírus (Covid-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 33: página 1-página 83.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe diário de evidências:** COVID-19: n. 80: busca referente aos dias 25, 26 e 27 de julho de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04487574/ Federação Russa	Antiviral	XC221	Placebo	Ainda não recrutando	27/07/2020	RSV Therapeutics LLC
2	NCT04488081/EUA	Antiviral	Remdesivir + Cenicriviroc; Remdesivir + Icatibant; Remdesivir + Razuprotafib; Remdesivir + Apremilast	Remdesivir e tratamento padrão	Ainda não recrutando	27/07/2020	QuantumLeap Healthcare Collaborative; University of California, San Francisco; University of Pennsylvania; University of Minnesota; Emory University; University of Alabama at Birmingham; University of California, San Diego; University of Colorado, Denver; University of Southern California; Yale University; Columbia University; Wake Forest University Health Sciences; Sanford Health; Montefiore Medical Center
3	NCT04487964/Egito	Suplemento de dieta	Extrato de alcaçuz	Goma de Boswellia Serrata	Recrutando	27/07/2020	Egyptian Biomedical Research Network
4	NCT04487691/EUA	Produto biológico	Lisado de plaquetas nebulizado	Placebo	Ainda não recrutando	27/07/2020	Regenexx, LLC
5	NCT04487444/EUA	Imunomodulador	Timosina alfa 1	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	27/07/2020	Rhode Island Hospital
6	NCT04487990/Brasil	Anticoagulante	Heparina não fracionada	Controle	Recrutando	27/07/2020	University of Sao Paulo General Hospital
7	NCT04487886/EUA	Antineoplásico	Duvelisib	Placebo	Ainda não recrutando	27/07/2020	Emory University; Verastem, Inc.; University of Pennsylvania
8	NCT04487210/Taiwan	Vacina	MVC-COV1901 em escalonamento de doses	Sem comparador	Ainda não recrutando	27/07/2020	Medigen Vaccine Biologics Corp.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumoniapor COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (CLOVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de Eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a Covid-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da Covid-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicentrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID 19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticósteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com covid19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/ SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com Covid-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará- ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo Ml42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás- IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study- The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study- Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro- IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul- UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda- EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará- PROPESQ/UFC

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972